



TITLE:

Sphingosine kinase 1-interacting protein is a dual regulator of insulin and incretin secretion( Abstract\_要旨 )

AUTHOR(S):

Liu, Yanyan

---

CITATION:

Liu, Yanyan. Sphingosine kinase 1-interacting protein is a dual regulator of insulin and incretin secretion. 京都大学, 2019, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2019-07-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k21993>

RIGHT:

京都大学	博士（ 医 学 ）	氏 名	劉 彦言
論文題目	Sphingosine kinase 1-interacting protein is a dual regulator of insulin and incretin secretion (Sphingosine kinase 1-interacting protein はインスリン分泌及びインクレチン分泌の両者を制御する)		
(論文内容の要旨)			
<p>【背景】膵β細胞においてグルコース応答性インスリン分泌を負に制御する sphingosine kinase 1-interacting protein (SKIP)は、インクレチンを分泌する消化管内分泌細胞（K細胞、L細胞）にも発現されるが、その役割は一切不明である。本研究では、SKIP 欠損がインクレチンである gastric inhibitory polypeptide (GIP) 及び glucagon-like polypeptide-1 (GLP-1)の分泌に与える影響を検討すると共に、インクレチンを介して耐糖能や血中脂質、慢性炎症に及ぼす効果を検討した。</p> <p>【方法】SKIP 欠損 (SKIP<sup>-/-</sup>) マウス及び野生型 (WT) マウスの体重の経時的変化、摂餌量、エネルギー消費量、活動量を評価すると共に、脂肪量、血中脂質、肝臓及び脂肪組織、小腸における炎症性サイトカイン mRNA の発現量を測定した。加えて、経口ブドウ糖負荷試験 (OGTT)、インスリン負荷試験 (ITT) を実施した。SKIP<sup>-/-</sup>マウスの表現型に対する GIP の影響を評価するため、GIP 欠損 (GIP<sup>gfp/gfp</sup>) マウスと SKIP<sup>-/-</sup>マウスを交配し、SKIP/GIP 二重欠損 (SKIP<sup>-/-</sup>GIP<sup>gfp/gfp</sup>) マウスを作成、上述の解析を行った。同様に、GLP-1 の影響を評価するため、SKIP<sup>-/-</sup>マウス及びWT マウスに GLP-1 受容体拮抗薬 exendin (9-39) を浸透圧ポンプにて長期投与し、上述の解析を行った。</p> <p>【結果】SKIP<sup>-/-</sup>マウスでは、WT マウスと比較し、体重及び体脂肪（生殖器周囲脂肪、腎周脂肪及び腸間膜脂肪）の有意な増加を認めた。SKIP<sup>-/-</sup>マウスでは、OGTT においてインスリン、インクレチン (GIP、GLP-1) 分泌の有意な増加、耐糖能の有意な改善を認める一方、ITT ではWT マウスと同等のインスリン感受性を認めた。SKIP<sup>-/-</sup>マウスでは、血中の中性脂肪、低比重リポ蛋白コレステロールの有意な低下、脂肪組織や肝臓、小腸における炎症性サイトカインのmRNA の有意な発現低下を認めた。SKIP<sup>-/-</sup>マウスの表現型に対する GIP の影響を評価するために作成した SKIP<sup>-/-</sup>GIP<sup>gfp/gfp</sup>マウスでは、GIP<sup>gfp/gfp</sup>マウスと比較して、体重及び体脂肪の増加を認めず、炎症性サイトカインのmRNA の発現低下も認めなかった。一方、SKIP<sup>-/-</sup>GIP<sup>gfp/gfp</sup>マウスでは、GIP<sup>gfp/gfp</sup>マウスと比較して、OGTT においてインスリン分泌の有意な増加、耐糖能の有意な改善を認めた。また、血中の中性脂肪、低比重リポ蛋白コレステロールの有意な低下を認めた。SKIP<sup>-/-</sup>マウスの表現型に対する GLP-1 の影響を評価するために、exendin (9-39) を長期投与した SKIP<sup>-/-</sup>マウスでは、exendin (9-39) を長期投与した WT マウスと比較し、OGTT において耐糖能の改善を認めなかった。また、血中の中性脂肪、低比重リポ蛋白コレステロールの低下を認めなかった。Exendin (9-39) 長期投与下において、SKIP<sup>-/-</sup>マウスにおける体重の変化が認めなかった。</p> <p>【結語】SKIP 欠損は、インスリン分泌の増強に加え、インクレチン分泌を促進し、耐糖能、血中脂質、慢性炎症を改善する。従って、SKIP 阻害は2型糖尿病の新たな治療選択肢の一つとなりうる可能性がある。</p>			

<p>（論文審査の結果の要旨）</p> <p>膵β細胞においてグルコース応答性インスリン分泌を負に制御する sphingosine kinase 1-interacting protein (SKIP) は、インクレチンである gastric inhibitory polypeptide (GIP)や glucagon-like peptide-1 (GLP- 1)をそれぞれ分泌する消化管内分泌 K 細胞ならびに L 細胞にも発現しているが、その役割は不明である。申請者は、<b>SKIP</b> 欠損マウスを用いて、インクレチン分泌に対する <b>SKIP</b> の役割を検討すると共に、<b>SKIP</b> 欠損がインクレチンを介して全身の代謝に及ぼす影響を検討した。</p> <p><b>SKIP</b> 欠損マウスでは、野生型マウスと比較して、経口ブドウ糖負荷試験において、インスリンならびにインクレチン分泌の有意な増加と耐糖能の有意な改善を認めた。同マウスでは、体重及び体脂肪の有意な増加を認める一方で、炎症性サイトカインの有意な発現低下、血中の中性脂肪、低比重リポ蛋白コレステロールの有意な低下を認めた。<b>GIP</b> 欠損下では、<b>SKIP</b> 欠損マウスにおける体重や体脂肪の増加及び慢性炎症抑制の表現型は消失した。また、<b>GLP-1</b> 受容体拮抗薬投与により、<b>SKIP</b> 欠損マウスにおける耐糖能及び血中脂質の改善は消失した。これらの結果から、<b>SKIP</b> は <b>K</b> 細胞ならびに <b>L</b> 細胞においてインクレチン分泌を負に制御し、その抑制により代謝改善効果が得られることが明らかになった。</p> <p>以上の研究は、代謝機能不全を伴う 2 型糖尿病に対する新たな治療標的としての SKIP の可能性を示し、糖尿病学の発展に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、令和元年 05 月 20 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>			
要旨公開可能日：                      年            月            日 以降			